Déclaration des effets indésirables des produits de santé commercialisés

Document d'orientation à l'intention de l'industrie

Date de mise en vigueur : Le 23 mai 2018

Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:
Reporting Adverse Reactions to Marketed Health Products - Guidance Document for Industry

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : mai 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat.: H164-33/2018F-PDF
ISBN: 978-0-660-01963-5
HC Pub.: 180053

Avant-propos

Les documents d'orientation sont destinés à donner des renseignements sur la **façon** de se conformer aux lois et aux règlements en vigueur. Les documents d'orientation fournissent également aux membres du personnel des renseignements concernant la façon de mettre en œuvre le mandat et les objectifs de Santé Canada de manière juste, uniforme et efficace.

Les documents d'orientation sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification adéquate. Il faut tout d'abord discuter d'autres approches avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans le document d'orientation afin que le Ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Le présent document devrait être lu en parallèle avec les sections pertinentes des autres documents d'orientation qui s'appliquent.

Table des matières

1 Introduction 1

1.1 Portée 1
1.2 Déclaration des effets indésirables par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché 2
1.3 Effets indésirables 2
1.4 Déclarations d'effets indésirables graves 3
1.5 Déclaration d'effets indésirables imprévus 3
1.6 Règlement concernant la déclaration des effets indésirables 4

2 Procédures générales pour la déclaration rapide des effets indésirables 5

2.1 Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada et l'étranger 5
2.1.1 Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada 6
2.1.2 Déclarations d'effets indésirables survenus à l'étranger 6
2.1.2.1 Régime canadien d'accès aux médicaments 6
2.2 Autres types de déclarations d'effets indésirables 7
2.2.1 Surdose, erreur médicale ou exposition professionnelle 7
2.2.2 Exposition pendant la grossesse 7
2.2.3 Produits abandonnés 7
2.2.4 Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu (ne s'applique qu'aux drogues nouvelles) 8
3 Bonnes pratiques de gestion des dossiers 9
3.1 Critères minimaux de déclaration d'un effet indésirable 9
3.2 Évaluation de l'identifiabilité du patient et du déclarant 9
3.3 Les exposés de faits 10
3.4 Renseignements complémentaires 10
3.5 Évaluation et codage des déclarations d'effets indésirables 11
3.6 Ententes contractuelles 13
3.7 Tenue de dossiers aux fins de vérification (C.01.020) 13
3.8 Éléments d'information clé 13

4 Sources de déclarations sur les effets indésirables 17

4.1 Déclarations non sollicitées 17
4.1.1 Déclarations par les consommateurs 17
4.1.2 Rapports soumis au programme Canada Vigilance par les consommateurs ou les professionnels de la santé 17
4.1.3 Déclarations fondées sur des articles scientifiques 18
4.1.4 Déclarations stimulées 18
4.1.5 Déclarations transmises par Internet 18
4.1.6 Autres déclarations non sollicitées 19
4.2 Déclarations sollicitées 19
4.2.1 Programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie 20
4.2.2 Déclarations découlant d'études 20
4.2.2.1 Études parrainées par le DAMM 20
4.2.2.2 Études non parrainées par le DAMM 21
4.2.2.3 Effets indésirables survenant après l'étude 21
4.2.3 Déclarations découlant d'essais réalisés à l'insu (au cours de la phase IV) 21
4.3 Organismes de réglementation 22

Annexe 1 Glossaire : définitions et terminologie 23

Annexe 2 Références 29

Annexe 3 Abréviations 31

Annexe 4 Coordonnées des ressources 33

Annexe 5 Autres programmes de déclaration des effets indésirables en dehors de la portée du présent document 35

Annexe 6 Algorithme d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la Santé 37

Annexe 7 Résumé des exigences en matière de déclaration rapide des effets indésirables à la Direction des produits de santé commercialisés après la mise en marché 39

1 Introduction

1.1 Portée

L'objectif du présent document d'orientation est d'aider les détenteurs d'une autorisation de mise en marché (DAMM) à respecter les dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues*, du *Règlement sur les aliments et drogues* et du *Règlement sur les produits de santé naturels* relatives à la déclaration des effets indésirables (EI) associés à des produits de santé commercialisés, mais à l'exception du sang et de ses composants et les cellules, tissus et organes (pour de plus amples information sur les rapports d'EI pour ces produits, veuillez faire référence à la *Ligne directrice : Règlement sur le sang et la Ligne Directrice à l'intention des établissements de cellules, tissus et organes - Sécurité des cellules, tissus et organes humains destinés à la transplantation*). Les EI des produits de santé commercialisés dans le champ d'application du présent document d'orientation doivent être déclarés au Programme Canada Vigilance, régi par la Direction des produits de santé commercialisés (DPSC) de Santé Canada. Le présent document d'orientation porte sur la collecte de déclarations sur les EI par la DPSC pour les produits de santé commercialisés suivants :

- produits pharmaceutiques (y compris ceux vendus sur ordonnance et ceux en vente libre);
- produits biologiques, conformément à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (y compris les produits biotechnologiques, les vaccins ainsi que les produits sanguins obtenus par fractionnement).
- produits radiopharmaceutiques mentionnés à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*;
- produits de santé naturels mentionnés à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

En plus de l'exigence pour les DAMM de présenter des déclarations sur les EI conformément à la *Loi sur les aliments et drogues*, au *Règlement sur les aliments et drogues* ainsi qu'au *Règlement sur les produits de santé naturels* (collectivement ces deux règlements sont ci-après désignés « les Règlements »), Santé Canada a le pouvoir d'exiger des renseignements supplémentaires sur les EI tel conformément à ce que prévoient les Règlements [1, 2, 3].

Il importe de noter que les médicaments et les produits de santé naturels autorisés pour des essais cliniques effectués sur des sujets humains visés à la partie C du titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues*[4] et à la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels* n'entrent pas dans le champ d'application du présent document d'orientation. Cependant, si un produit suspect est vendu au Canada et analysé dans le cadre d'un protocole clinique autorisé par Santé Canada (c'est-à-dire, au moyen d'une demande d'essai clinique[DEC]), le DAMM doit déclarer les effets indésirables spontanés et sollicités survenant hors du protocole clinique (DEC) à la DPSC, conformément aux titres 1 et 8 du *Règlement sur les aliments et drogues* ou à l'article 24 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, sauf si le DAMM est également le promoteur de l'étude.

Le présent document ne couvre pas la préparation et la collecte des rapports de synthèse, comme les rapports de synthèse annuels (RSA) et les rapports de synthèse relatifs à un sujet de préoccupation. Pour obtenir de l'aide sur la façon de se conformer au *Règlement sur les aliments et drogues* et au *Règlement sur les produits de santé naturels* en ce qui concerne la production des rapports de synthèse annuels et relatifs à un sujet de préoccupation, les DAMM peuvent communiquer avec la DPSC (coordonnées à l'annexe 4).

Pour les déclarations d'EI en dehors de la portée du présent document, voir l'annexe 5 qui fournit plus de détails sur ces autres programmes de déclaration.

1.2 Déclaration des effets indésirables par les détenteurs d'une autorisation de mise en marché

Conformément aux exigences de la *Loi sur les aliments et drogues* et aux Règlements, chaque DAMM doit signaler les EI graves dont il a connaissance qui s'appliquent à ses produits de santé commercialisés. Le succès du système de déclaration des EI à Santé Canada dépend de la qualité, de l'exhaustivité et de l'exactitude des renseignements fournis. La déclaration de tels effets indésirables et leur surveillance demeurent un moyen pratique de déterminer les EI qui n'étaient pas reconnus auparavant, ou ceux qui sont rares ou graves. Ce processus peut avoir pour résultats de changer les informations sur l'innocuité des produits, de faciliter la prise de décisions au sujet de mesures réglementaires, telles que le retrait d'un produit du marché canadien, de contribuer aux données internationales en ce qui concerne les risques et l'efficacité des produits de santé ainsi que de communiquer des connaissances sur l'innocuité des produits de santé dont pourraient tirer profit tous les Canadiens.

En facilitant la déclaration des EI par les DAMM, Santé Canada a harmonisé, dans la mesure du possible, les recommandations contenues dans les lignes directrices de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) disponibles en anglais sous les titres : *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*[5] *(ICH E2A), Maintenance of Clinical Safety Data Management including Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*[6] *(ICH E2B (R2)), Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*[7] *(ICH E2C (R2)), Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*[8] *(ICH E2D), Pharmacovigilance Planning*[9] *(ICH E2E), Report of the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) V Working Group: Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches*[10]

1.3 Effets indésirables

Le présent document d'orientation s'applique aux effets indésirables plutôt qu'aux événements indésirables. Les effets indésirables des produits de santé commercialisés visés par ce document peuvent avoir été signalés dans des rapports sollicités ou non.

Un EI, comparativement à un événement indésirable, se caractérise par le soupçon d'un lien causal entre le médicament et la manifestation. La définition d'EI[1, 11] (voir l'annexe 1) exige qu'il y ait un lien présumé entre l'effet et l'administration du produit de santé. Les professionnels de la santé et les consommateurs présentent des déclarations d'effets indésirables parce qu'ils croient que l'effet indésirable est causé par le produit de santé. Les événements décrits dans ces rapports devraient par conséquent être considérés comme des effets indésirables. Les EI devant faire l'objet d'une déclaration comprennent aussi ceux soupçonnés d'être le résultat d'interactions de médicaments (p. ex. interactions entre médicaments, entre un médicament et un produit de santé naturel ou encore entre un médicament et un aliment).

Un événement indésirable tel que le définit la ligne directrice E2D de l'ICH[8] signifie toute manifestation médicale importune se manifestant chez un patient qui a reçu un produit médicinal, et ne devant pas nécessairement présenter une relation de cause à effet avec le traitement en cours. Un événement indésirable peut donc correspondre à tout signe défavorable et non intentionnel (par exemple, un résultat de laboratoire anormal), symptôme ou maladie temporellement associé à l'usage d'un produit médicinal, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit.

1.4 Déclarations d'effets indésirables graves

Les Règlements définissent un effet indésirable grave comme étant une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue ou à un produit de santé naturel qui est provoquée par toute dose de celle ou de celui-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Un professionnel de la santé qualifié devrait se servir de son jugement médical et scientifique pour déterminer s'il y a lieu d'effectuer une déclaration rapide des effets dans d'autres situations, par exemple lorsque surviennent d'importants événements médicaux qui peuvent ne pas présenter un danger de mort immédiat, provoquer la mort ou nécessiter l'hospitalisation, mais qui peuvent compromettre la santé du patient ou nécessiter une intervention en vue de prévenir l'une des conséquences énumérées dans la définition des Règlements. Santé Canada demande que ces cas fassent également l'objet d'une déclaration rapide.

Voici quelques exemples de tels événements : traitement intensif en urgence ou au domicile en raison de bronchospasmes d'origine allergique, de dyscrasies sanguines ou de convulsions qui n'entraînent pas l'hospitalisation, ou l'accoutumance aux médicaments ou l'abus de médicaments.

Le critère de gravité ne doit pas être déclassé de grave à non grave si le receveur (p. ex. le DAMM) n'est pas d'accord avec le niveau de gravité rapporté par le déclarant.

1.5 Déclaration d'effets indésirables imprévus

Un EI est imprévu lorsque sa nature (c.-à-d. sa spécificité ou son résultat), sa gravité ou sa fréquence n'est pas déterminée ou n'est pas conforme aux termes ou à la description figurant sur l'étiquette du produit. Lorsque le détenteur d'une autorisation de mise en marché ne sait pas si l'EI est prévu ou non, il devrait le considérer comme étant imprévu.

Pour les déclarations canadiennes et étrangères, la prévisibilité est fondée sur les documents canadiens pertinents comme la monographie du produit, les normes d'étiquetage, l'information approuvée en vue de l'autorisation de vente ou l'étiquette du produit.

Pour les cas ayant entraîné un décès, les déclarations d'EI doivent être considérées comme étant imprévues, à moins que l'étiquette du produit n'indique clairement que l'EI puisse être associé à un tel résultat.

« Les EI de catégorie » ne doivent pas automatiquement être considérés comme prévus pour le produit de santé dont il est question. « Les EI de catégorie » doivent être considérés ainsi seulement si l'étiquette du produit indique qu'ils surviendront de manière spécifique par l'utilisation de ce dernier, comme le montrent les exemples suivants :

- « De la même façon que pour les autres produits de santé appartenant à cette catégorie, le produit X entraîne l'effet indésirable suivant. »
- « Les produits de santé appartenant à cette catégorie, incluant le produit X, peuvent entraîner [...] »

Dans le cas où l'EI n'a pas été documenté pour le produit X, des énoncés tels que ceux qui suivent risquent d'apparaître sur l'étiquette du produit :

- « D'autres produits de santé appartenant à cette catégorie entraînent [...] »
- « Les produits de santé appartenant à cette catégorie entraînent [...]. Cependant, aucune déclaration n'a jusqu'à maintenant été déposée au sujet du produit X. »

Pour ces situations, l'EI relatif au produit X ne devrait pas être considéré comme étant prévu.

1.6 Règlement concernant la déclaration des effets indésirables

Les articles des règlements applicables qui établissent les exigences en matière de déclaration des EI sont énumérés ci- dessous.

Règlement sur les aliments et drogues

- Interdiction (C.01.016)
- Rapports sur les réactions indésirables graves aux drogues (C.01.017)
- Rapport de synthèse annuel et fiches d'observation (C.01.018)
- Rapport de synthèse relatif à un sujet de préoccupation (C.01.019)
- Tenue des dossiers (C.01.020)
- Drogues nouvelles (C.08.007, C.08.008)

Règlement sur les produits de santé naturels (article 24)

- Déclaration des effets

2 Procédures générales pour la déclaration rapide des effets indésirables

Chaque DAMM devrait se doter de procédures écrites concernant la réception des déclarations, l'évaluation et la notification des EI.

La déclaration des EI par voie électronique constitue la méthode privilégiée et la plus fiable pour favoriser la conformité des DAMM aux périodes d'avis réglementaires. Dès qu'ils sont en mesure de le faire, les DAMM doivent s'inscrire auprès de Santé Canada à titre de partenaires commerciaux afin de soumettre par voie électronique les rapports de cas individuels d'innocuité (RCII), conformément aux exigences techniques et aux règles commerciales (validation) établies dans un document disponible sur demande par l'intermédiaire du Bureau de gestion des partenaires commerciaux (BGPT) de Santé Canada (coordonnées à l'annexe 4). La déclaration des EI par voie électronique réduit considérablement la durée du processus de déclaration et les efforts à y consentir.

Les DAMM qui ne répondent pas encore aux exigences techniques nécessaires pour déclarer leurs EI par voie électronique, tel qu'il est décrit dans le document d'instructions mentionné ci-dessus, peuvent continuer d'envoyer leurs déclarations d'EI à la DPSC par télécopieur ou par la poste (coordonnées à l'annexe 4). Le format de rapport préféré pour les rapports d'EI par les DAMM par fax et courrier est le suivant:

- pour les médicaments, le formulaire du Conseil des organisations internationales de sciences médicales (CIOMS)[13]
- pour les produits de santé naturels, le formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie[14]

Pour obtenir plus d'information sur les attentes en ce qui a trait aux systèmes de pharmacovigilance, les DAMM doivent consulter les Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) GUI-0102[15].

2.1 Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada et l'étranger

En ce qui a trait aux drogues, les DAMM doivent présenter des déclarations d'EI survenus au Canada et à l'extérieur du Canada à la DPSC, conformément à la partie C, titre 1 (C.01.016, C.01.017), et, dans le cas des drogues nouvelles, doivent présenter des déclarations d'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu conformément à la partie C, titre 8 (C.08.007, C.08.008) du *Règlement sur les aliments et drogues* une fois leurs médicaments vendus sur le marché canadien. Les obligations en matière de déclaration (voir les sections 2.1.1 et 2.1.2) que doivent respecter les détenteurs d'une autorisation de mise en marché commencent quand le détenteur vend un médicament (ceci peut inclure, p. ex., le fait de mettre en vente un produit ou de l'exposer ou de l'avoir en sa possession pour la vente ou la distribution).

Pour les produits de santé naturels, les DAMM doivent présenter des déclarations d'effets indésirables survenus au Canada et à l'extérieur du Canada à la DPSC, conformément à l'article 24 du *Règlement sur les produits de santé naturels* une fois que leur produit de santé est homologué et peut être mis en vente au Canada.

Dans le but de faciliter le traitement des déclarations d'EI, le DAMM devrait indiquer si la déclaration porte sur un EI survenu au Canada ou à l'étranger en inscrivant clairement le pays où l'effet s'est produit sur le formulaire de déclaration.

La période d'avis relative à la déclaration obligatoire commence le jour où le DAMM (l'entité qui détient le DIN, NPN ou DIN-HM détient tous les renseignements qui répondent aux critères minimaux pour une déclaration d'EI

(voir la section 3.1). Cette date constitue le jour 0. Si la collecte des EI est effectuée par une entité distincte par le truchement d'une entente contractuelle (p. ex. covendeur ou tierce partie), le jour 0 est celui où la personne ou l'entreprise contractuelle prend connaissance des EI. Pour obtenir plus d'information sur les ententes contractuelles, veuillez consulter la section 3.6.

2.1.1 Déclarations d'effets indésirables survenus au Canada

Les déclarations d'EI survenus au Canada à l'égard d'un produit qui y est commercialisé sont considérées comme des déclarations « canadiennes ».

Afin d'effectuer une déclaration conformément aux Règlements, il suffit que chaque DAMM signale rapidement à la DPSC (dans les 15 jours civils qui suivent la réception des renseignements pertinents) les déclarations d'EI survenus au Canada ci-après :

- déclarations sur les EI graves (prévus ou imprévus)
- déclarations d'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour de nouveaux médicaments (définition de nouveau médicament à l'annexe 1).

Les demandes de renseignements sur le statut de drogue nouvelle pour des produits de santé/ commercialisés au Canada doivent être transférées à la direction compétente (c.-à-d. la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques ou la Direction des produits thérapeutiques).

2.1.2 Déclarations d'effets indésirables survenus à l'étranger

Les déclarations d'EI survenus à l'étranger concernent les EI d'un produit commercialisé au Canada observés hors du Canada.

Afin d'effectuer une déclaration conformément aux Règlements, il suffit que chaque DAMM signale rapidement à la DPSC (dans les 15 jours civils qui suivent la réception des renseignements pertinents) les déclarations étrangères ci-après :

- déclarations d'EI **graves et imprévus**.

Tous les rapports d'EI graves et imprévus liés à des produits étrangers du DAMM comportant la même combinaison d'ingrédients actifs, sans égard aux variations de formulation, de forme posologique, de concentration, de voie d'administration ou d'indication, et qui sont également commercialisés au Canada, doivent être signalés à la DPSC, conformément aux Règlements (p. ex. un DAMM qui vend un produit de santé commercialisé au Canada contenant les ingrédients actifs X, Y et Z doit signaler tout rapport d'EI grave et imprévu lié à leurs produits étrangers contenant les ingrédients actifs X, Y et Z). Si la source, la marque ou l'appellation commerciale du produit ne sont pas précisées, le DAMM devrait présumer qu'il s'agit de son produit. La déclaration devrait cependant mentionner que la marque spécifique du produit n'a pas été précisée.

2.1.2.1 Régime canadien d'accès aux médicaments

En réponse aux problèmes de santé publique touchant de nombreux pays moins avancés et en voie de développement, le Canada a promulgué le projet de loi C-9 le 14 mai 2004, soit la *Loi modifiant la Loi sur les brevets* et la *Loi sur les aliments et drogues* (*Loi de l'engagement de Jean Chrétien envers l'Afrique*). La

Loi, qui est entrée en vigueur le 14 mai 2005, définit le cadre législatif qui permet aux fabricants d'obtenir une autorisation (c.-à-d. une licence obligatoire) pour fabriquer, construire et utiliser une invention brevetée aux seules fins d'exporter un produit pharmaceutique à des pays importateurs admissibles. Les dispositions de la Loi ont même été intégrées à la *Loi sur les brevets* et à la *Loi sur les aliments et drogues*, à la suite de modifications suivant l'entrée en vigueur de la Loi.

Les détenteurs de licence obligatoire sont visés par les exigences en matière de déclaration d'effets indésirables s'étant produit à l'étranger lorsqu'ils concernent des produits de santé vendus en vertu du Régime canadien d'accès aux médicaments (RCAM). Les détenteurs de licence obligatoire qui présentent ces déclarations à la DPSC sont tenus de préciser ce qui suit sur la page couverture de leur lettre ou de leur télécopie : EFFET INDÉSIRABLE SURVENU À L'ÉTRANGER, RÉGIME CANADIEN D'ACCÈS AUX MÉDICAMENTS.

2.2 Autres types de déclarations d'effets indésirables

Les sections 2.2.1 à 2.2.3 s'appliquent à tous les produits qui relèvent du RAD et du RPSN.

2.2.1 Surdose, erreur médicale ou exposition professionnelle

Les cas de surdose, d'erreur médicale ou d'exposition professionnelle associés à des EI graves doivent faire l'objet d'une déclaration rapide conformément à la réglementation. Un suivi systématique devrait être fait en vue d'assurer que l'information est aussi complète que possible au sujet des symptômes, du traitement, des conséquences et du contexte de l'occurrence (p. ex. erreur de prescription, d'administration, de délivrance, de dosage). Le DAMM devrait recueillir tous les renseignements disponibles sur les surdoses liées à ses produits.

2.2.2 Exposition pendant la grossesse

Les DAMM de mise en marché doivent effectuer un suivi de toutes les déclarations relatives aux grossesses faites par des professionnels de la santé et des consommateurs, pour lesquelles l'embryon ou le fœtus peut avoir été exposé à l'un de ses produits de santé. En ce qui a trait aux déclarations des consommateurs, il est indiqué de tenter d'obtenir la permission de procéder uniquement à un suivi auprès du professionnel de la santé. Le DAMM doit mettre en application tous les principes énoncés dans le présent document d'orientation et dans les Règlements au sujet des exigences en matière de déclaration, incluant la détermination de la gravité de l'effet et les critères minimaux de déclaration d'un EI. Une exposition pendant la grossesse qui ne présente aucune réaction indésirable ne doit pas faire l'objet d'une déclaration d'EI. Si une substance active, ou l'un de ses métabolites, est doté d'une longue demi-vie, il faudra en tenir compte au moment de juger si le fœtus a pu être exposé (c.-à-d. s'il faut tenir compte des produits de santé ayant été consommés avant la période de gestation). Il faut prendre soin, au moment de déclarer les EI touchant l'embryon ou le fœtus, de bien décrire la relation parent/enfant et d'attribuer les renseignements sur les EI au bon patient. Par exemple, si un EI survient chez le parent et le fœtus, il faut soumettre deux déclarations d'EI distinctes, s'ils satisfont aux exigences de déclaration indiquées dans le document d'orientation E2B (R2), section B.1.

2.2.3 Produits abandonnés

En vertu des Règlements, le DAMM doit signaler tous les renseignements relatifs aux EI reçus avant la cessation de la vente au Canada. Bien qu'il ne soit pas tenu de déclarer les nouveaux cas d'EI reçus après la

cessation de la vente du produit, Santé Canada encourage fortement la déclaration de tous les effets indésirables graves et peut lui en fait la demande. S'il était au courant d'un EI grave avant l'abandon de la vente du produit, le DAMM doit toujours le signaler selon les exigences relatives à la déclaration rapide, même si la fin du délai de déclaration de 15 jours, comme l'exigent les Règlements, arrive après la date de cessation de la vente. Les renseignements supplémentaires qui sont rajoutés aux cas pour lesquels le détenteur d'une autorisation de mise en marché avait reçu l'information originale avant l'arrêt de la vente doivent être soumis à la DPSC, conformément au Règlement, et devraient être obtenus dans le cadre des activités de suivi décrites à la section 3.4.

Lorsque des lots expirés ou non d'un produit abandonné sont en vente en pharmacie, le DAMM a l'obligation de signaler les EI à la DPSC s'il a reçu cette information avant la cessation de la vente. Santé Canada peut également lui demander de lui transmettre l'information reçue après la cessation de la vente.

2.2.4 Incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu (ne s'applique qu'aux drogues nouvelles)

Le DAMM doit déclarer toute incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une nouvelle drogue assujettie au titre 8 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*. En ce qui a trait **aux drogues nouvelles commercialisées au Canada**, toute déclaration canadienne d'une incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu doit être déclarée à la DPSC dans les 15 jours civils suivant la réception de l'information par le détenteur d'une autorisation de mise en marché. Les demandes de renseignements sur le statut de drogue nouvelle pour des produits de santé commercialisés au Canada doivent être transférées à la direction compétente (c.-à-d. la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques ou la Direction des produits thérapeutiques).

Le principe sous-jacent est le suivant : si un produit de santé ne produit pas l'effet prévu, il peut y avoir un effet indésirable pour le patient, incluant une aggravation de la condition médicale pour laquelle le produit est utilisé. Un EI considéré comme une incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu doit être rapidement déclaré à la DPSC, peu importe si la réaction en elle-même présente une gravité imminente. Un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait utiliser son jugement clinique pour déterminer si le problème déclaré est relié au produit en soi, plutôt qu'au choix du traitement ou à la progression de la maladie, puisqu'aucun produit de santé ne peut s'avérer efficace pour tous les patients. Un exemple d'incapacité inhabituelle serait un cas où un état jusque-là bien stabilisé se détériorerait quand le patient change de marque de médicament ou reçoit une nouvelle ordonnance. Un autre exemple de cas à signaler rapidement est celui d'une infection pouvant être mortelle où l'incapacité de produire l'effet prévu semble due au développement d'une nouvelle souche résistante de la bactérie, auparavant considérée comme sensible.

Lorsque le DAMM ne sait pas si un EI devrait être considéré comme une déclaration d'incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu, l'EI devrait être considéré à ce titre et, en conséquence, être signalé à la DPSC.

3 Bonnes pratiques de gestion des dossiers

3.1 Critères minimaux de déclaration d'un effet indésirable

Toute l'information nécessaire pour procéder à une description et à une évaluation finale d'une déclaration peut ne pas être obtenue dans le délai accordé pour la notification. Néanmoins, à des fins de réglementation, il convient de présenter une déclaration dans le délai prévu, dans la mesure où les critères minimaux suivants puissent être satisfaits :

(a) un déclarant (ou source) identifiable;
(b) un patient identifiable;
(c) un produit suspect;
(d) un effet indésirable.

Idéalement, des renseignements plus complets au sujet de tous les cas seraient disponibles au départ, mais en pratique, les DAMM auront souvent à effectuer un suivi auprès du patient après la présentation initiale de la déclaration en vue de trouver des renseignements supplémentaires. Les déclarations subséquentes sur les EI doivent être clairement indiquées comme telles. Le DAMM doit faire preuve de diligence raisonnable pour rassembler les éléments de données clés (voir la section 3.8) qui étaient manquants au moment de la présentation initiale de la déclaration. Le DAMM doit fournir toute l'information disponible et pertinente dans la présentation initiale de la déclaration, et non pas uniquement l'information qui répond aux critères minimaux. La section 3.8 contient une liste des éléments de données clés qui contribuent à la qualité d'une déclaration.

Il importe qu'au moment de la présentation de la déclaration initiale, suffisamment de détails au sujet du patient et du déclarant aient été recueillis et conservés en vue de faciliter le suivi conformément aux dispositions de la *Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques* concernant la collecte, l'utilisation et la divulgation, ou des lois provinciales équivalentes sur la protection des renseignements personnels.

3.2 Évaluation de l'identifiabilité du patient et du déclarant

L'identifiabilité du patient et du déclarant (source) est importante afin d'éviter le double compte des cas et de faciliter le suivi des cas appropriés. Dans le présent contexte, le terme « identifiable » fait référence à la vérification de l'existence d'un patient et d'un déclarant. Les cas d'EI qui ne possèdent pas d'identificateur précis satisfont aux deux premiers critères de la section
3.1. Toutefois, il faut chercher activement à obtenir des renseignements dans le cadre du suivi et les communiquer dès qu'ils sont disponibles. Toutes les parties qui présentent des renseignements au sujet des cas ou qui ont reçu des demandes à cet effet doivent être identifiables : non seulement le déclarant initial (le premier contact en lien avec le cas), mais également toutes les autres personnes qui fournissent des renseignements. De plus, s'il s'agit d'une déclaration de seconde main, tous les efforts raisonnables doivent être déployés afin de vérifier l'existence d'un patient et d'un déclarant identifiables.

La présence d'un ou de plusieurs des renseignements suivants qualifie le patient comme identifiable : l'âge (ou la catégorie d'âge, p. ex. adolescent, adulte, aîné), le sexe, le numéro d'identification du patient, ou référence à « un patient ». En l'absence de descripteurs admissibles (p. ex. âge, sexe), une déclaration faisant référence à un certain nombre de patients ne pourra être considérée comme un cas avant que le minimum de quatre critères de déclaration ne soit respecté. Par exemple, les déclarations de type « Quelques patients ont connu [...] » doivent faire l'objet d'un

suivi en vue de recueillir des renseignements pour identifier les patients avant d'être rapportées à la DPSC. Il faut satisfaire les quatre critères minimaux pour chaque patient cerné et une déclaration individuelle doit être présentée pour chaque patient identifié. La période d'avis relative à la déclaration obligatoire (jour 0) ne commence que lorsque les quatre critères minimaux ont été satisfaits, soit lorsque les « quelques patients » ont été identifiés comme les patients X, Y et Z, et que les trois autres critères ont été satisfaits.

Fournir autant d'identificateurs de patients dans les champs structurés appropriés lors de la création de déclarations. Par exemple, n'incluez pas simplement « femme » comme identificateur de patient lorsque vous savez que la patiente était une femme de 29 ans. L'inclusion uniquement dans le domaine narratif n'est pas suffisante.

3.3 Les exposés de faits

L'exposé de faits a pour objectif de résumer tous les renseignements cliniques pertinents et connexes, incluant les particularités des patients, les dates de traitement, les antécédents médicaux, l'évolution clinique des événements, le diagnostic et les EI, dont les conséquences, les preuves en laboratoire (comprenant les limites normales) et tout autre renseignement qui soutient ou réfute un EI (p. ex. renseignements sur la reprise du traitement). L'exposé de faits devrait faire fonction d'« historique médical» complet et autonome. Le DAMM doit s'assurer que l'information contenue dans l'exposé des faits (p. ex. identificateurs de patient, EI, indications et conditions médicales) est adéquatement saisie dans les champs de données appropriés.

Il faut éviter l'utilisation d'abréviations et d'acronymes, à l'exception possible des paramètres et des unités de laboratoires. L'information clé provenant de dossiers supplémentaires, y compris des sommaires de résultats pertinents d'autopsie, devrait faire partie de la déclaration et l'exposé de faits devrait faire mention de sa disponibilité, et cette information devrait être transmise sur demande. Un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait utiliser son jugement clinique pour déterminer quels renseignements seront communiqués. Les renseignements identifiant la personne ne seront communiqués que conformément aux dispositions de la *Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques* concernant la collecte, l'utilisation et la divulgation, ou des lois provinciales équivalentes sur la protection des renseignements personnels.

3.4 Renseignements complémentaires

Le DAMM doit activement chercher à obtenir des renseignements complémentaires et de nouveaux renseignements importants, et les présenter au fur et à mesure de leur disponibilité afin d'apporter les modifications appropriées à la base de données et aux dossiers de la DPSC. Les déclarations d'EI complémentaires doivent faire référence à la déclaration initiale. Aux fins de déclaration et de gestion de cas, la déclaration initiale du DAMM est considérée comme la première déclaration envoyée à la DSPC. Les renseignements complémentaires devraient être clairement indiqués, et il faut les ajouter à l'exposé dans l'ordre où ils ont été reçus (avec les dates) par le détenteur d'une autorisation de mise en marché. Les champs correspondants du formulaire doivent être modifiés en conséquence. Le DAMM doit s'assurer que la date de réception de tout renseignement complémentaire ne précède pas la dernière date de réception de la version antérieure de la déclaration.

Lorsque des renseignements médicaux importants supplémentaires sont obtenus au sujet d'un cas ayant déjà été déclaré, la période d'avis de la déclaration (voir section 2.1) débute de nouveau pour la présentation de la déclaration subséquente. Les renseignements complémentaires importants reçus par le DAMM concernant les

déclarations d'EI graves survenus au Canada et d'EI graves et imprévus qui se sont produits à l'étranger doivent être transmis à la DPSC dans les 15 jours civils. Aux fins de déclaration, les renseignements complémentaires importants ont trait, notamment, à de nouveaux EI soupçonnés, à un produit suspect supplémentaire ou modifié, à un changement quant à l'évaluation du lien de causalité et à toute information nouvelle ou mise à jour sur le cas qui influe sur son interprétation médicale. Par conséquent, la détermination des nouveaux renseignements importants justifiant une déclaration rapide doit toujours reposer sur le jugement d'un professionnel de la santé qualifié. Des tests systématiques menés indépendamment des effets indésirables ou les résultats complémentaires d'un test déjà déclaré pourraient ne pas justifier de déclaration rapide, sauf si les résultats sont jugés importants (p. ex. incidence sur l'interprétation médicale du cas) par le professionnel de la santé du DAMM.

De plus, un cas qui n'avait pas eu à faire l'objet d'une déclaration rapide pourrait se qualifier pour celle-ci à la suite de l'obtention de renseignements complémentaires indiquant que le cas doit être reclassé (p. ex. passant de non grave à grave). Dans le scénario inverse, lorsqu'un cas jugé grave à l'origine est reclassé, de grave à non grave, cette information demeure assujettie à la période de déclaration rapide de 15 jours. Pour les cas reclassés de grave à non grave, les renseignements supplémentaires ne sont pas assujettis au délai de 15 jours, dans la mesure où le cas demeure non grave.

Pour tout projet visant l'optimisation de la valeur du suivi, il faut d'abord s'assurer du classement des déclarations par ordre d'importance. L'ordre de priorité pour le suivi devrait être le suivant : cas 1) graves et imprévus, 2) graves et prévisibles, 3) non graves et imprévus. Bien que les derniers cas ne soient pas assujettis à la déclaration rapide, les DAMM sont encouragés à tenter d'obtenir des renseignements complémentaires les concernant. De plus, les cas présentant un « intérêt particulier » nécessitent également une attention à titre de haute priorité (p. ex. les EI sous haute surveillance ou sous surveillance active à la demande de Santé Canada), ainsi que tous les cas pouvant entraîner la modification des étiquettes.

Les renseignements complémentaires devraient être recueillis par communication téléphonique, par une visite des lieux ou par une demande écrite. Le DAMM devrait poser les questions précises pour lesquelles il souhaite obtenir une réponse. Les méthodes de suivi doivent être individualisées afin d'optimiser la collecte de renseignements manquants. Il faut obtenir, au besoin, la confirmation écrite des détails donnés de façon verbale. Toutes les tentatives d'obtention de renseignements complémentaires (qu'elles portent fruit ou non) devraient être documentées au dossier, en particulier pour les cas prioritaires. L'inscription du nombre de tentatives d'obtention de renseignements complémentaires de même que de la date et de l'heure de chacune d'elles est recommandée en vue de faire preuve de diligence suffisante.

L'utilisation d'un questionnaire ciblé ou d'un formulaire particulier est encouragée en vue de faciliter la saisie de renseignements cliniques complets et pertinents, de préférence au moment de la déclaration initiale. Idéalement, des professionnels de la santé qualifiés devraient participer à la collecte et au suivi direct des cas signalés. Il importe, pour les EI graves, de continuer d'effectuer le suivi et de signaler les nouveaux renseignements jusqu'à ce que les conséquences aient été déterminées ou que l'état ait été stabilisé. Le temps à consacrer au suivi de ces cas est déterminé selon le jugement du professionnel de la santé qualifié.

3.5 Évaluation et codage des déclarations d'effets indésirables

L'étude minutieuse des dossiers médicaux par des professionnels de la santé qualifiés vise à assurer une juste interprétation des renseignements médicaux. Il est préférable que l'information à propos d'un cas soit recueillie par les professionnels de la santé qui participent directement aux soins du patient. Le DAMM devrait examiner

attentivement la déclaration dans le but de s'assurer de la qualité et de l'exhaustivité des renseignements médicaux, sans égard à la source de la déclaration sur les EI. L'examen devrait notamment prendre compte, au moins, des points suivants :

- Un diagnostic a-t-il été posé?
- Les procédures de diagnostic pertinentes ont-elles été utilisées?
- D'autres causes aux effets ont-elles été considérées?
- Quels sont les renseignements supplémentaires nécessaires?

Le *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), une initiative de l'ICH (ICH M1), est un dictionnaire de terminologie médicale cliniquement valide et reconnu internationalement, élaboré en vue de faire partager les renseignements de réglementation sur les produits médicaux destinés à l'usage humain. MedDRA contient une série de termes qui catégorisent systématiquement l'information médicale et vise à uniformiser la terminologie utilisée pour le classement, la conservation, la récupération, la présentation et la diffusion des renseignements médicaux visés par la réglementation.

MedDRA est recommandé à titre de norme pour le codage des déclarations sur les EI afin d'éviter la perte ou la distorsion des renseignements communiqués. Dans la mesure du possible, le codage MedDRA doit être appliqué à toutes les informations médicales (par exemple, les EI, les antécédents médicaux et les indications). Pour les partenaires commerciaux qui soumettent des RCII par voie électronique à la DPSC, on exige l'usage exclusif de la dernière version du MedDRA.

En ce qui a trait à l'utilisation de la terminologie du MedDRA pour le codage des déclarations d'EI, deux guides approuvés par l'ICH sont offerts aux utilisateurs du MedDRA :

- Document MedDRA Term Selection: Points to Consider (MTS:PTC)[16] pour choisir une terminologie exacte et uniforme;
- Document MedDRA Data Retrieval: Points to Consider (MTS:PTC)[17] pour une utilisation uniforme du MedDRA afin d'analyser et de produire des données et de présenter un examen médical et une analyse des données cliniques pertinents.

Les documents de MedDRA Points to Consider permettent de normaliser le recours au MedDRA entre différents utilisateurs. Les méthodes de sélection des termes et les procédures d'assurance de la qualité pour le codage des déclarations d'EI devraient être documentées dans les directives de codage du DAMM et ces dernières devraient être fondées sur les MTS:PTC, et non les contredire. Dans certains cas, lorsqu'il y a plus d'une option pour sélectionner un terme, le document MTS:PTC doit indiquer l'option privilégiée. Un DAMM doit faire preuve d'uniformité quant aux termes sélectionnés et doit documenter ce choix dans ses directives de codage.

Tous les efforts possibles devraient être déployés pour utiliser les termes relatifs aux EI de façon constante et selon les normes de diagnostic recommandées. La déclaration devrait comporter le terme mot pour mot, tel qu'il a été utilisé par le déclarant, ou une traduction juste de celui-ci. Tout membre du personnel d'un DAMM qui reçoit des renseignements devrait présenter une déclaration impartiale et non filtrée des renseignements communiqués par le déclarant. Bien que le destinataire de la déclaration soit encouragé à interroger le déclarant de manière active afin d'obtenir un compte rendu des plus complets, les conclusions et les imputations sont à éviter dans la présentation de la déclaration. Les évaluations de la part du détenteur d'une autorisation de mise en marché clairement indiquées comme telles sont cependant jugées appropriées.

Lorsqu'un cas est déclaré par un consommateur, sa description des faits devrait être conservée, mais il faut également chercher à obtenir des renseignements supplémentaires ou de confirmation auprès de professionnels de la santé qualifiés appropriés, et les inclure dans le cadre des démarches de suivi décrites dans la section 3.4.

Tel qu'il est décrit aux sections 1.4, 4.1.1 et 4.2, lorsque le receveur (p. ex. le DAMM) est en désaccord avec les critères de gravité du déclarant ou avec les liens soupçonnés entre le produit et l'effet indésirable rapporté, le DAMM ne doit pas déclasser le niveau de gravité de l'EI. Les opinions du déclarant et du DAMM doivent être consignées dans la déclaration d'EI.

3.6 Ententes contractuelles

La commercialisation de bon nombre de produits de santé se fait de plus en plus par l'entremise d'ententes contractuelles entre deux ou plusieurs entreprises, qui peuvent commercialiser le même produit dans les mêmes pays et régions ou non. Les ententes relatives à la communication entre les DAMM et les responsabilités réglementaires varient grandement. Il est alors très important que des ententes explicites relatives à l'octroi de licences ou de contrats précisent les processus d'échange de renseignements sur l'innocuité, incluant les calendriers et les responsabilités en matière de déclaration obligatoire. Le personnel chargé de la pharmacovigilance devrait participer à l'élaboration des ententes dès le début. Des processus devraient être mis en place en vue d'éviter les doubles déclarations faites à l'organisme de réglementation (p. ex. confier la tâche de l'analyse des ouvrages scientifiques à un seul DAMM).

Peu importe la nature de l'entente, le DAMM est en fin de compte responsable de la déclaration obligatoire. Ainsi, tous les efforts possibles doivent être déployés par les parties contractantes en vue de réduire au minimum la période d'échange de données de sorte à faciliter le respect des responsabilités de déclaration des détenteurs d'une autorisation de mise en marché. Pour les DAMM qui ont conclu une entente contractuelle pour la collecte initiale des EI, la période de déclaration obligatoire commence lorsque la personne ou l'organisation contractuelle est en premier lieu informée des EI et que les quatre critères minimaux de déclaration sont satisfaits.

3.7 Tenue de dossiers aux fins de vérification (C.01.020)

Le *Règlement sur les aliments et drogues* exige que les rapports de synthèse annuels et les déclarations d'EI soient conservés. Pour les médicaments, le DAMM doit conserver les dossiers pendant vingt-cinq ans après la date de leur création. Il est également recommandé que ces dossiers soient facilement accessibles dans les 72 heures.

En ce qui concerne les produits de santé naturels, les dossiers contenant les rapports de synthèse annuels et les déclarations d'EI doivent être conservés afin d'en permettre la vérification ou la présentation sur demande. Une période de conservation d'au moins 25 ans est recommandée à partir de la date de la création de ces dossiers. Il est également recommandé que ces dossiers soient facilement accessibles dans les 72 heures.

3.8 Éléments d'information clé

La liste suivante présente les éléments suggérés pour améliorer la qualité d'une déclaration sur les EI. Il faut tenter d'obtenir des renseignements sur le plus grand nombre possible d'éléments de cette liste se rapportant au cas en question.

1. **Renseignements sur le patient**
   - Identificateur unique (pour retracer le cas rapidement à des fins de suivi; ne pas utiliser le nom complet du patient)
   - Sexe
   - Âge, catégorie d'âge (p. ex. adolescent, adulte, aîné)
   - Taille et poids
   - État de santé antérieur
   - Antécédents médicaux
   - Antécédents familiaux pertinents

2. **Produits de santé suspects**
   - Nom commercial tel qu'il est signalé [il s'agit du nom attribué par le détenteur d'une autorisation de mise en marché servant à distinguer le produit de santé et sous lequel ce dernier est vendu ou fait l'objet de publicité; il comprend toute extension ou tout modificateur de nom (préfixe ou suffixe)]
   - Les numéros d'autorisation canadiens, comme un numéro d'identification du médicament (DIN); numéro de médicament homéopathique (DIN-HM) et numéro de produit naturel (NPN) qui apparaissent sur l'étiquette
   - Nom usuel tel que, la dénomination commune internationale (DCI)
   - Pour les produits de santé naturels, il est important d'inscrire le binôme latin, la référence de l'auteur, la famille (genre et espèce), le type d'extrait (p. ex. aqueux ou alcoolique, incluant le pourcentage de solvant), les parties de la plante utilisées (pour les produits à base d'herbes médicinales), les ingrédients et la quantité utilisée de chacun d'eux (pour les produits homéopathiques, le taux de dilution homéopathique). Si un ingrédient particulier dans un produit mixte est suspect, cette information doit également apparaître
   - Numéro de lot
   - Indications pour lesquelles le produit de santé suspect a été prescrit ou testé, ou indiquer si inconnu
   - Forme posologique et concentration
   - Posologie quotidienne et schéma posologique (précisez l'unité, p. ex. mg, ml, mg/kg)
   - Voie d'administration; voie d'administration inconnue doit être indiquée comme telle
   - Date et heure du début
   - Date et heure de la fin et durée du traitement
   - Pour les vaccins, indiquer le nombre de doses de chaque vaccin administrées. Par exemple, si l'EI est survenu après une série de vaccinations (p. ex. trois doses de vaccin contre l'hépatite B), prière de donner des précisions dans l'exposé des faits

3. **Traitement concomitant ou autres traitements**
   Les mêmes renseignements qu'au point 2 devraient être fournis pour les éléments suivants :
   - Produits de santé concomitants (incluant les produits médicinaux, y compris ceux en vente libre, les produits de santé naturels, les suppléments alimentaires, les traitements complémentaires et de remplacement, etc.)
   - Les produits de santé utilisés dans le traitement des EI.
   - Tout autre produit de santé utilisé au moment de l'EI, incluant les instruments médicaux

4. **Renseignements sur les effets indésirables (tous les renseignements disponibles)**
   - Description complète des effets, y compris la partie du corps touchée et la gravité
   - Critères en fonction desquels un effet peut être considéré comme grave, s'il a été déclaré comme tel

- Description des signes et symptômes signalés
- Diagnostic spécifique relatif à l'effet
- Date (et heure) à laquelle l'effet a commencé
- Date (et heure) à laquelle il a cessé ou durée de l'effet
- Information sur la cessation et la reprise du traitement; les mesures inconnues prises doivent être indiquées en tant que telles
- Résultats de tests diagnostiques et données de laboratoire pertinents
- Établissement (p. ex. hôpital, clinique externe, maison, maison de soins infirmiers)
- Conséquences (rétablissement et séquelles)
- En cas d'issue fatale - cause du décès
- Résultats d'autopsie ou post-mortem pertinents
- Lien entre le produit et les effets ou les événements

5. **Renseignements sur le déclarant de l'effet indésirable**
   - Type de déclarant (consommateur, professionnel de la santé, etc.)
   - Profession (spécialité)

Voici une liste des renseignements administratifs et sur le DAMM qui doivent toujours figurer dans la déclaration :

- Source de la déclaration (p. ex. essai clinique, ouvrage littéraire, déclaration spontanée, autorité de réglementation)
- Date à laquelle la déclaration d'événement a été reçue pour la première fois par le DAMM
- Pays dans lequel l'effet s'est produit
- Type (initial ou subséquent) et ordre (premier, deuxième, etc.) des renseignements relatifs aux cas déclarés à Santé Canada
- Nom et adresse du DAMM
- Nom, adresses postale et électronique, numéros de téléphone et de télécopieur d'une personne-ressource chez le DAMM
- Numéro d'identification du DAMM pour le cas en cause (le numéro doit être le même pour la déclaration initiale et toute déclaration subséquente pour un même cas)

4 Sources de déclarations sur les effets indésirables

4.1 Déclarations non sollicitées

Une déclaration non sollicitée est une déclaration spontanée que l'ICH définit comme une communication non sollicitée, adressée à un détenteur d'une autorisation de mise en marché, à un organisme de réglementation (p. ex. Santé Canada) ou à une autre organisation, de la part d'un professionnel de la santé ou d'un consommateur, qui fait état d'un ou de plusieurs EI chez un patient qui a reçu un ou plusieurs produits de santé, et qui n'émane pas d'une étude ou d'un système de collecte de données.

4.1.1 Déclarations par les consommateurs

Les déclarations par les consommateurs sur les EI devraient être traitées à titre de déclarations spontanées, sans égard aux « confirmations médicales » subséquentes. Il faut mettre l'accent sur la qualité de la déclaration plutôt que sur sa source.

Si un DAMM reçoit une déclaration d'un consommateur, il doit encourager ce dernier à signaler l'EI par l'entremise de son professionnel de la santé ou de tenter d'obtenir la permission de communiquer directement avec le professionnel de la santé en question. En plus, le détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait tenter d'obtenir le plus d'information possible auprès du client. Les événements décrits dans ces rapports devraient être considérés comme des effets indésirables.

Un cas valide d'effet indésirable soupçonné présenté initialement par un consommateur ne peut pas être déclassé au statut de déclaration d'EI non relié si le professionnel de la santé concerné (p. ex. choisi par le consommateur pour faire un suivi de l'information) n'est pas d'accord avec les soupçons du consommateur. Dans cette situation, les opinions du consommateur et du professionnel de la santé doivent figurer dans la déclaration d'EI.

Si le cas répond aux critères minimaux de déclaration et que la déclaration est considérée comme pertinente par un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché, le cas peut faire l'objet d'une déclaration et il doit être présenté à la DPSC conformément aux Règlements. Même si les déclarations reçues de la part de consommateurs ne font pas l'objet d'une déclaration rapide, les cas doivent être conservés puisqu'ils s'appliquent aux exigences liées au rapport de synthèse annuel prévues dans le Règlement.

4.1.2 Rapports soumis au programme Canada Vigilance par les consommateurs ou les professionnels de la santé

Si un DAMM prend connaissance d'une déclaration soumise par un professionnel de la santé ou un consommateur au programme Canada Vigilance, le DAMM doit également soumettre la déclaration à la DPSC par l'entremise du programme Canada Vigilance et indiquer le numéro de déclaration d'EI (DEI) conformément au Règlement et indiquer clairement que la déclaration a également été envoyée à un programme de Canada Vigilance. Veuillez noter que les détenteurs d'une autorisation de mise en marché doivent soumettre leurs déclarations non pas aux bureaux régionaux de Canada Vigilance, mais auprès du Programme Canada Vigilance de la DPSC (voir l'annexe 4 pour les coordonnées des ressources).

4.1.3 Déclarations fondées sur des articles scientifiques

Les DAMM sont tenus d'étudier, sur une base régulière, les ouvrages scientifiques du monde entier en consultant les analyses documentaires exhaustives et les banques de références populaires. Il est recommandé d'effectuer des recherches documentaires au moins aux deux semaines. Un professionnel de la santé du détenteur d'une autorisation de mise en marché devrait utiliser son jugement clinique pour déterminer la fréquence adéquate des recherches documentaires, selon les produits de santé commercialisés par le détenteur. Les cas d'EI mentionnés dans les ouvrages scientifiques et médicaux, y compris les sommaires pertinents de réunions publiés et les ébauches de manuscrits, sont susceptibles de faire l'objet d'une déclaration rapide. Un rapport individuel contenant les renseignements médicaux pertinents doit être transmis pour chaque patient identifiable. La référence de la publication devrait être fournie à titre de source de la déclaration. En plus, le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit présenter l'article à la DPSC sur demande. Tous les bureaux des DAMM (p. ex. bureaux mondiaux et régionaux) devraient être à l'affût des parutions dans leurs journaux locaux et les porter à la connaissance de leur service d'innocuité, s'il y a lieu.

La période d'avis de la déclaration obligatoire débute dès que le détenteur de l'autorisation de mise en marché est au courant que le cas répond aux critères minimaux de déclaration.

Dans le cas des déclarations étrangères fondées sur des articles, toutes les déclarations d'EI graves et imprévus liés à des produits étrangers comportant la même combinaison d'ingrédients actifs, sans égard aux variations de formulation, de forme posologique, de concentration, de voie d'administration ou d'indication et qui sont également commercialisés au Canada doivent être signalés à la DPSC, conformément aux Règlements (voir la section 2.1.2).

Si la source, la marque ou l'appellation commerciale du produit ne sont pas précisées, le DAMM devrait présumer qu'il s'agit de son produit. La déclaration devrait cependant mentionner que la marque spécifique du produit n'a pas été précisée.

Si de multiples produits sont nommés dans l'article, seul le détenteur de l'autorisation de mise en marché dont le produit est suspect doit présenter une déclaration. Le ou les produits suspects sont ceux précisés comme tels par l'auteur de l'article.

4.1.4 Déclarations stimulées

Les déclarations stimulées sont celles qui ont pu être motivées, guidées ou induites et qui peuvent survenir dans certaines situations, telles qu'une notification provenant d'un avis aux professionnels de la santé, d'un avis ou d'une communication au public de Santé Canada, d'une analyse documentaire, d'une publication dans la presse, ou de questions posées aux professionnels de la santé par des représentants des DAMM. Ces déclarations devraient être considérées de nature non sollicitée et doivent être signalées à la DPSC selon les Règlements.

4.1.5 Déclarations transmises par Internet

Les DAMM devraient régulièrement parcourir les sites Web sous leur direction ou leur responsabilité à la recherche de fiches d'observation relatives aux EI, mais ne sont pas tenus de consulter les sites externes en vue d'obtenir des renseignements sur les EI. Cependant, si l'un d'eux prend connaissance d'un effet indésirable en visitant un site qui n'est pas sous sa direction, il devrait examiner le cas et déterminer s'il doit être signalé.

Les DAMM devraient étudier la possibilité de se servir de leurs sites Web pour faciliter la collecte de données sur les EI, p. ex. en présentant des formulaires de déclaration ou les renseignements sur les personnes à contacter pour une communication directe.

Les cas tirés d'Internet devraient être traités à titre de déclarations non sollicitées. Les mêmes critères minimaux de déclaration (c.-à-d. un déclarant identifiable, un patient identifiable, un produit suspect et un effet indésirable) que pour les cas provenant d'autres sources doivent être appliqués. Si les critères minimaux en matière de déclaration sont respectés et que le rapport est considéré comme pertinent par un professionnel de la santé qualifié travaillant pour le détenteur d'une autorisation de mise en marché, le cas est considéré comme « déclarable » et il doit être envoyé à la DPSC conformément aux Règlements.

4.1.6 Autres déclarations non sollicitées

Si un DAMM prend connaissance d'une fiche d'observation provenant d'une source non médicale (p. ex. la presse populaire ou d'autres médias), il devrait la traiter à titre de déclaration non sollicitée. Les mêmes critères minimaux de déclaration (c.-à-d. un déclarant identifiable, un patient identifiable, un produit suspect et un effet indésirable) que pour les autres déclarations devraient être appliqués.

4.2 Déclarations sollicitées

L'ICH définit les déclarations sollicitées comme étant celles provenant de systèmes organisés de collecte de données, notamment les essais cliniques, les registres, les programmes d'utilisation après approbation chez les patients désignés, d'autres programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie, les enquêtes menées auprès des patients et des fournisseurs de soins de santé, ou la collecte de renseignements au sujet de l'efficacité du traitement ou de l'observance thérapeutique. Les déclarations sur les EI provenant de l'une ou l'autre de ces sources ne doivent pas être considérées comme étant non sollicitées. La nature de telles déclarations est considérée comme sollicitée, et personne ne peut conclure à un lien de causalité implicite, qui représente la convention pour les déclarations spontanées. Les déclarations sollicitées ne doivent également pas être confondues avec les déclarations stimulées (voir la section 4.1.4).

Aux fins de la déclaration d'EI, les déclarations sollicitées ne devraient être faites que lorsqu'il y a une possibilité raisonnable que le produit de santé soit la cause de l'effet indésirable aux yeux d'un professionnel de la santé qualifié du détenteur d'une autorisation de mise en marché. Une « possibilité raisonnable » signifie que la relation entre le produit et l'effet ne peut être éliminée. Par exemple, en utilisant les critères d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la Santé applicables à la déclaration d'EI, toutes les fiches d'observation qui s'inscrivent aux critères *certain*, *probable*, *possible* ou *improbable* (voir l'annexe 6) doivent être signalées à la DPSC. Dans le cas où une maladie sous-jacente ou un autre produit de santé sont susceptibles d'avoir contribué à l'événement indésirable, il faut tout de même considérer la déclaration à titre d'effet indésirable, puisque l'imputabilité ne peut être éliminée.

Pour les déclarations sollicitées, dont le récepteur (par exemple, un DAMM) est en désaccord avec la possibilité raisonnable de relation causale entre le produit de santé suspecté et la réaction indésirable exprimée par le déclarant, le cas ne devrait pas être déclassé en un événement indésirable non apparenté. Les opinions à la fois du déclarant et le DAMM devraient être consignées dans le rapport d'EI.

4.2.1 Programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie

Beaucoup de déclarations sollicitées sont engendrées par une utilisation accrue des méthodes visant à promouvoir les relations entre les consommateurs et l'entreprise pharmaceutique, notamment les programmes de marketing de soutien du patient ou de prise en charge de la maladie auxquels ont recours les entreprises pharmaceutiques. Parmi ces types de programmes, mentionnons les services téléphoniques permettant aux patients d'obtenir directement des conseils, les appels faits par le personnel infirmier afin d'assurer la prise de médicaments, des enquêtes permettant de recueillir d'autres données sur les patients et la tenue d'importants registres de patients. Les déclarations ne sont évidemment pas générées de la manière spontanée habituelle, qui constitue la condition sur laquelle se fondent les systèmes de déclaration spontanée; elles sont généralement obtenues incidemment à la réalisation de l'objectif principal du programme. Les rapports issus de ces programmes sont considérés comme déclarables conformément aux Règlements. Si l'information complémentaire est considérée importante sur le plan médical, elle doit être rapidement fournie par le professionnel de la santé qualifié du DAMM (voir section 3.4).

4.2.2 Déclarations découlant d'études

En ce qui a trait aux études, la présente section du document d'orientation renvoie aux exigences en matière de déclaration des EI de produits de santé après leur commercialisation, titre 1 [C.01.016 et C.01.017] et titre 8 [C.08.007(h) et C.08.008(c)] du *Règlement sur les aliments et drogues* et à l'article 24 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.

Les DAMM sont aussi visés par les exigences en matière de déclaration des EI des produits de santé utilisés dans le cadre d'études qu'ils parrainent, conformément au titre 5 de la partie C du *Règlement sur les aliments et drogues* ou à la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels*. Ces exigences ne sont pas touchées par le présent document d'orientation (voir l'annexe 5 pour les coordonnées des ressources).

4.2.2.1 Études parrainées par le DAMM

Les études visées par les exigences en matière de déclarations des EI après la mise en marché (p. ex. les études de phase IV) devraient être surveillées de manière à garantir que tous les EI graves survenus au Canada, tous les EI graves et imprévus survenus à l'étranger et toutes déclarations canadiennes d'une incapacité inhabituelle de produire l'effet prévu pour une drogue nouvelle commercialisée au Canada sont signalés par les chercheurs aux détenteurs d'une autorisation de mise en marché pour que ces derniers puissent fournir les déclarations voulues à la DPSC dans le délai de 15 jours prévu par les Règlement.

Les chercheurs devraient être informés de la définition d'un effet indésirable grave à des fins de déclaration. Il est important, en pareils cas, d'essayer de faire la distinction entre « effet » et « événement », non seulement pour des raisons administratives, mais aussi pour éviter le plus possible d'avoir à signaler des événements indésirables qui sont de toute évidence sans rapport avec le traitement. Les DAMM devraient aider les chercheurs à comprendre leur rôle dans l'évaluation des liens possibles entre un événement indésirable et l'administration d'un produit de santé au cours d'études entreprises à la suite de la commercialisation.

Les produits de comparaison et les produits utilisés de manière concomitante dans le cadre de ces études sont visés par le présent document d'orientation. Le promoteur a la responsabilité de décider si les effets indésirables d'un produit de comparaison actif ou d'un produit utilisé de manière concomitante devraient être déclarés à l'autre détenteur d'une autorisation de mise en marché ou directement à la DPSC.

Il importe de souligner qu'une déclaration d'EI nationale issue d'un essai clinique pour un produit commercialisé utilisé aux fins d'un essai clinique parrainé par le DAMM en phase I-III au Canada est assujettie au titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* et doit être rapportée à la division clinique appropriée (p. ex. Direction des produits thérapeutiques, Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques). Les promoteurs qui rapportent des effets indésirables à une division clinique de Santé Canada conformément au titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* ou à la partie 4 du *Règlement sur les produits de santé naturels* ne doivent pas, en plus, rapporter ces EI à la DPSC. Veuillez consulter l'annexe 5 pour obtenir plus d'information sur les divisions cliniques pertinentes.

4.2.2.2 Études non parrainées par le DAMM

Il se peut qu'un DAMM reçoive des déclarations d'étude sur les EI lorsque son produit a servi de traitement comparatif (et a ainsi été utilisé selon l'étiquette approuvée) ou qu'un patient a utilisé ce produit en association avec le médicament sous étude, mais qu'il a été soupçonné de causer un effet indésirable. Ces déclarations peuvent provenir d'un autre détenteur d'une autorisation de mise en marché qui parraine l'étude, d'un chercheur privé ou d'un centre universitaire. Le détenteur d'une autorisation de mise en marché doit appliquer tous les principes énoncés dans le présent document d'orientation et dans les Règlements relatifs aux exigences en matière de déclaration, incluant la détermination de la gravité, de l'imputabilité ainsi que les critères minimaux de déclaration des EI. Il ne devrait pas modifier l'évaluation de l'imputabilité des produits expérimentés fournie par le parrain de l'essai et devrait incorporer tous les exposés de faits de ce dernier à l'égard de l'imputabilité, s'ils sont disponibles. Enfin, il devrait évaluer l'imputabilité de ses propres produits de santé commercialisés.

4.2.2.3 Effets indésirables survenant après l'étude

Même si le promoteur ne recherche ni ne recueille systématiquement ce type de données, il est possible qu'un chercheur signale au promoteur des effets indésirables sérieux qui sont survenus après la fin de l'essai clinique (y compris tout suivi subséquent au traitement requis dans le cadre de l'étude). Aux fins des déclarations rapides, ces effets devraient être considérés comme s'ils avaient eu lieu au cours de l'étude. Il faut donc évaluer la relation d'imputabilité de l'événement pour savoir s'il doit faire ou non l'objet d'une déclaration rapide.

4.2.3 Déclarations découlant d'essais réalisés à l'insu (au cours de la phase IV)

Si le DAMM reçoit d'un chercheur un rapport d'EI grave survenu au Canada ou un rapport d'EI grave et imprévu survenu à l'étranger dans lequel l'insu a été maintenu quant au traitement reçu par le patient, il faut identifier le traitement avant de soumettre la déclaration à la DPSC. Bien qu'il soit avantageux de maintenir l'insu pour tous les patients avant l'analyse finale de l'étude, lorsqu'un effet indésirable grave se produit, il est recommandé que le détenteur d'une autorisation de mise en marché cherche l'aide d'un tiers pour identifier le traitement pour ce patient uniquement, même si le chercheur a maintenu l'insu. Il est également recommandé que, si rien ne s'y oppose, l'insu soit maintenu pour les personnes, dont les biométriciens, qui sont chargées d'analyser et d'interpréter les résultats au terme de l'étude.

4.3 Organismes de réglementation

Les déclarations individuelles sur les EI graves et imprévus provenant du Canada et d'organismes de réglementation étrangers doivent faire l'objet d'une déclaration rapide à Santé Canada de la part de chacun des DAMM. Si la source, la marque ou l'appellation commerciale du produit ne sont pas précisées, le DAMM devrait présumer qu'il s'agit de son produit. La déclaration devrait cependant mentionner que la marque spécifique du produit n'a pas été précisée.

Dans le cadre de leurs activités de surveillance, les DAMM devraient consulter la Base de données en ligne des effets indésirables de Canada Vigilance afin d'obtenir les déclarations qui ont été envoyées directement au programme Canada Vigilance. Si un DAMM prend connaissance d'un rapport soumis par un professionnel de la santé ou un consommateur au programme Canada Vigilance, le DAMM doit également soumettre le rapport au programme Canada Vigilance. Afin d'aider le Programme à identifier les doublons, indiquez la source de la déclaration, y compris Canada Vigilance comme source, et indiquez le numéro de DEI de Canada Vigilance. Si d'autres renseignements sont requis (p. ex. exposé complet), le DAMM peut demander des copies des déclarations d'EI par le truchement de la Division sur l'accès à l'information et la protection des renseignements personnels de Santé Canada et devra payer les droits applicables.

Annexe 1 Glossaire : définitions et terminologie

Cas individuel[13]
Un cas individuel est une déclaration d'effets indésirables, à savoir les renseignements fournis par une source primaire afin de décrire le plus exhaustivement le ou les EI soupçonnés associés à l'utilisation d'un ou de plusieurs produits de santé par un patient à un moment donné.

Déclaration non sollicitée
Voir Déclaration spontanée.

Déclaration rapide d'effets indésirables
Les situations suivantes doivent être déclarées par le DAMM dans les 15 jours civils suivant l'obtention de l'information :

- tout EI grave survenu au Canada;
- tout EI grave et imprévu survenu à l'étranger;
- toute incapacité inhabituelle d'une drogue nouvelle commercialisée au Canada de produire l'effet prévu.

Déclaration sollicitée[8]
Il s'agit des déclarations découlant des systèmes organisés de collecte de données, lesquels comprennent les essais cliniques, les registres, les programmes d'utilisation après approbation chez les patients désignés, d'autres programmes de soutien du patient et de prise en charge de la maladie, des enquêtes menées auprès des patients et des fournisseurs de soins de santé ou la collecte de renseignements au sujet de l'efficacité du traitement ou de l'observance thérapeutique. Les déclarations sur les événements indésirables obtenus par l'un ou l'autre de ces moyens ne doivent pas être considérées comme spontanées.

Déclaration spontanée
Il s'agit d'une déclaration non sollicitée de la part de professionnels de la santé ou de consommateurs à l'adresse d'une entreprise, d'un organisme de réglementation ou d'une autre organisation (p. ex. l'OMS, les centres régionaux, un centre antipoisons) qui fait état d'un ou de plusieurs EI chez un patient qui a reçu un ou plusieurs produits médicinaux*, et qui n'émane pas d'une étude ou d'un système de collecte de données.
*Un extrait de la ligne directrice ICH E2D. Aux fins de la présente ligne directrice, un produit médicinal est un produit de santé.

Déclaration stimulée
Il s'agit d'une déclaration qui a pu être motivée, guidée ou induite et qui peut survenir dans certaines situations, telles qu'une notification provenant d'un avis aux professionnels de la santé, d'un avis public ou d'une communication au public de Santé Canada, d'une analyse documentaire, d'une publication dans la presse ou de questions posées aux professionnels de la santé par des représentants des détenteurs d'une autorisation de mise en marché. Ces déclarations devraient être considérées comme non sollicitées.

Détenteur d'une autorisation de mise en marché DAMM
Pour les besoins de ce document d'orientation, il s'agit de l'entité qui détient l'Avis de conformité, le numéro d'identification du médicament (DIN), le numéro de produit naturel (NPN), le numéro de remède homéopathique (DIN-HM) ou le numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit.

Drogue

En vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*, sont compris parmi les drogues, les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :

a. au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux;
b. à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux;
c. à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés.

Drogue nouvelle

Conformément au *Règlement sur les aliments et drogues*: Titre 8 (C.08.001) :

a. qui est constituée d'une substance ou renferme une substance, sous forme d'ingrédient actif ou inerte, de véhicule, d'enrobage, d'excipient, de solvant ou de tout autre constituant, laquelle substance n'a pas été vendue comme drogue au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette substance employée comme drogue;
b. qui entre dans une association de deux drogues ou plus, avec ou sans autre ingrédient, qui n'a pas été vendue dans cette association particulière, ou dans les proportions de ladite association pour ces drogues particulières, pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cette association ou de ces proportions employées comme drogue; ou
c. pour laquelle le fabricant prescrit, recommande, propose ou déclare un usage comme drogue ou un mode d'emploi comme drogue, y compris la posologie, la voie d'administration et la durée d'action, et qui n'a pas été vendue pour cet usage ou selon ce mode d'emploi au Canada pendant assez longtemps et en quantité suffisante pour établir, au Canada, l'innocuité et l'efficacité de cet usage ou de ce mode d'emploi pour cette drogue.

Effet indésirable (EI)

Aux fins de ce document d'orientation il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé visé par le présent document, et comprend les expressions « réaction indésirable à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*, et « réaction indésirable », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*.

> « Réaction indésirable à une drogue »
> La réaction indésirable à une drogue, selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*, consiste en une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui survient lorsque la drogue est utilisée selon les doses normales ou selon des doses expérimentales, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.
>
> « Réaction indésirable »
> La réaction indésirable, selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*, consiste en une réaction nocive et non voulue à un produit de santé naturel qui survient lorsque celui-ci est utilisé ou mis à l'essai, quelle qu'en soit la dose, aux fins du diagnostic, du traitement ou de la prévention d'une maladie ou de la modification d'une fonction organique.

Effet indésirable grave

Pour les besoins de ce document d'orientation, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à un produit de santé commercialisé couvert par le présent document qui est provoquée par toute dose de celui-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort. Ce terme comprend les expressions « réaction indésirable grave

à une drogue », selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*, et « réaction indésirable grave », d'après le *Règlement sur les produits de santé naturels*.

> « Réaction indésirable grave à une drogue »
> Selon la définition du *Règlement sur les aliments et drogues*, il s'agit d'une réaction nocive et non intentionnelle à une drogue qui est provoquée par toute dose de celle-ci et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale ou une invalidité ou incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.
>
> « Réaction indésirable grave »
> Selon la définition du *Règlement sur les produits de santé naturels*, il s'agit d'une réaction nocive et non voulue à un produit de santé naturel provoquée par celui-ci, quelle qu'en soit la dose, et qui nécessite ou prolonge l'hospitalisation, entraîne une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, met la vie en danger ou entraîne la mort.

Effet indésirable survenu à l'étranger
Un effet indésirable ayant lieu à l'extérieur du Canada associé à un produit qui renferme les mêmes ingrédients actifs qu'un produit commercialisé au Canada, peu importe les variations dans la formulation, la forme posologique, la concentration, la voie d'administration ou les indications.

Effet indésirable survenu au Canada
Effet indésirable ayant lieu au Canada.

Effet indésirable prévisible
Un EI dont la nature (c'est-à-dire, la spécificité ou le résultat), la gravité ou la fréquence est compatible avec les termes ou la description utilisés dans l'étiquetage du produit devrait être considéré comme prévu.

Étude de phase IV[20] *(Drogues)*
Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente de la drogue par l'organisme de réglementation et portant sur l'indication approuvée. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation de la drogue. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité et qui visent à confirmer l'usage dans l'indication approuvée, telles les études de mortalité ou de morbidité et les études épidémiologiques.

Étude de phase IV[21] *(Produits de santé naturels)*
Il s'agit d'études menées après l'approbation de la vente du PSN par l'organisme de réglementation et portant sur les conditions d'utilisation approuvées. Ces études sont souvent importantes pour optimiser l'utilisation du PSN. Elles peuvent être de n'importe quel type, mais doivent avoir des objectifs scientifiques valables. Parmi les études les plus courantes, il y a celles qui portent sur l'innocuité et celles qui visent à confirmer l'usage dans les conditions d'utilisation approuvées, telles les études de mortalité ou de morbidité et les études épidémiologiques.

Événement indésirable[8]
Toute manifestation médicale importune qui est observée à la suite de l'administration d'un produit médicinal, sans qu'il y ait nécessairement de lien causal entre la manifestation et l'administration du produit. Un événement indésirable peut donc correspondre à tout signe défavorable et non intentionnel (y compris un résultat de laboratoire anormal, par exemple), symptôme ou maladie, temporellement associé à l'usage d'un produit médicinal, qu'il soit ou non considéré comme relié à ce produit.

Marque nominative *(Règlement sur les aliments et drogues)*
Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais, avec ou sans le nom d'un fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier :
(a) qui lui a été attribué par le fabricant;
(b) sous lequel elle est vendue ou fait l'objet de publicité;
(c) qui sert à l'identifier.

Marque nominative (*Règlement sur les produits de santé naturels*)
Nom français ou anglais, comportant ou non le nom du fabricant, d'une personne morale, d'une société de personnes ou d'un particulier et qui sert :
(a) d'une part, à distinguer le produit de santé naturel;
(b) d'autre part, à en faire la vente ou la publicité.

Monographie de produit[19] **(MP)**
La monographie de produit est un document concret et scientifique sur un médicament qui, sans en faire la promotion, décrit les propriétés, les renseignements, les indications et les conditions d'utilisation du médicament. Ce document contient également d'autres renseignements parfois nécessaires à l'utilisation optimale, sûre et efficace du médicament.

Nom usuel *(Règlement sur les aliments et drogues)*
Dans le cas d'une drogue, le nom en français ou en anglais sous lequel elle est :
(a) généralement connue;
(b) désignée dans des revues scientifiques ou techniques autres que les publications dont le nom figure à l'annexe B de la Loi.

Nom usuel *(Produits de santé naturels)*
Pour les ingrédients médicinaux ou non médicinaux contenus dans un produit de santé naturel, le nom sous lequel il est généralement connu et désigné dans une référence scientifique ou technique.

Partenaire commercial[12]
Une organisation qui échange des messages d'échange de données informatisées (EDI) dans le domaine de la pharmacovigilance avant et après autorisation.

Produit de santé
Aux fins du présent document d'orientation, les produits de santé comprennent les produits suivants réglementés en vertu du *Règlement sur les aliments et drogues* (« médicaments ») et du *Règlement sur les produits de santé naturels* (« produits de santé naturels ») :

- médicaments pharmaceutiques (en vente libre et vendus sur ordonnance);
- produits biologiques visés à l'annexe D de la *Loi sur les aliments et drogues* (ce qui inclut les produits biotechnologiques, les vaccins et les produits du fractionnement du sang);
- médicaments radiopharmaceutiques énoncés à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*;
- produits de santé naturels selon la définition de l'article 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*.
- désinfectants définis à l'annexe C de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Produit de santé naturel (PSN)
Substance mentionnée à l'annexe 1 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, combinaison de substances dont tous les ingrédients médicinaux sont des substances mentionnées à l'annexe 1 du Règlement sur les produits de santé naturels, remède homéopathique ou remède traditionnel, qui est fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir :

a. au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes chez l'être humain;
b. à la restauration ou à la correction des fonctions organiques chez l'être humain;
c. à la modification des fonctions organiques chez l'être humain telle que la modification de ces fonctions de manière à maintenir ou promouvoir la santé.

La présente définition exclut les substances mentionnées à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels*, toute combinaison de substances qui contient une substance mentionnée à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* et tout remède homéopathique ou remède traditionnel qui est une substance mentionnée à l'annexe 2 du *Règlement sur les produits de santé naturels* ou qui contient l'une de ces substances.

Professionnel des soins de santé qualifié
Tout membre en règle d'une association professionnelle de médecins, de personnel infirmier, de pharmaciens ou d'autre association de professionnels de la santé qui est habilité à dispenser des soins de santé en vertu de la loi de leur province ou de leur territoire, ainsi que d'autres personnes retenues par le détenteur d'autorisation de mise en marché qui possèdent la formation et les compétences nécessaires en soins de santé et en prestation de ces soins.

Programme de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance
Le Programme de surveillance des effets indésirables Canada Vigilance est le programme de Santé Canada qui recueille et évalue les déclarations d'effets indésirables concernant les produits de santé commercialisés suivants : produits pharmaceutiques, produits biologiques (y compris les produits sanguins fractionnés et les vaccins), les produits de santé naturels, les produits radiopharmaceutiques et les cellules, les tissus et les organes. Canada Vigilance est géré par la Direction des produits de santé commercialisés.

Rapports de cas individuels d'innocuité (RCII)[12]
Un RCII est un cas individuel transmis par voie électronique.

Rapport périodique actualisé de pharmacovigilance
Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance constituent un mécanisme pratique et réalisable pour la synthèse des données d'intervalle sur l'innocuité et pour les évaluations de l'innocuité. Il s'agit d'un outil dont se servent les détenteurs d'une autorisation de mise en marché pour l'analyse systématique des données sur l'innocuité effectuée sur une base régulière. En plus de traiter des issues actuelles en matière d'innocuité, les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance doivent également comporter des mises à jour sur les issues émergentes ou urgentes relativement à l'innocuité et sur la détection et l'évaluation principales des signaux abordées dans d'autres documents.

Réaction indésirable grave et imprévue (*Règlement sur les produits de santé naturels*)
Réaction indésirable grave dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette du produit de santé naturel.

Réaction indésirable grave et imprévue à une drogue *(Règlement sur les aliments et drogues)*
Réaction indésirable grave à une drogue, dont la nature, la gravité ou la fréquence n'est pas indiquée dans les mentions de risque figurant sur l'étiquette de la drogue.

Registre[13]

Une collection organisée de données sur les êtres humains au sein d'un groupe précis de maladies ou d'un autre groupe particulier (p. ex. cancer, grossesse, anomalie congénitale, greffe d'organes et graves affections cutanées).

Vente[18]

Est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie.

Annexe 2 Références

1. *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 1, C.R.C., ch. 870. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html

2. *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 8, C.R.C., ch. 870. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html

3. *Règlement sur les produits de santé naturels*, article 24, Rapports sur les réactions, C.R.C., DORS/2003-196. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/index.html

4. *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 5, C.R.C., ch. 870. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/C.R.C.%2C_ch._870/index.html

5. International Conference on Harmonisation, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2A) (1994). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf

6. International Council on Harmonisation, Maintenance of Clinical Safety Data Management including Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (ICH E2B (R2)) (2001). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2__Guideline.pdf

7. International Council on Harmonisation, Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (ICH E2C (R2)) (2012). https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2C/E2C_R2_Step4.pdf

8. International Council on Harmonisation, Post-approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (ICH E2D) (2003). https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2D/Step4/E2D_Guideline.pdf

9. International Council on Harmonisation, Pharmacovigilance Planning (ICH E2E) (2004). https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf

10. Council for International Organizations of Medical Sciences, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches, Report of CIOMS Working Group V (Geneva, Switzerland: CIOMS, 2001), 72. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf

11. *Règlement sur les produits de santé naturels*, Interprétation, C.R.C., DORS/2003-196. http://laws.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2003-196/index.html

12. Santé Canada, Directives à l'intention des DAMM et des promoteurs d'essais cliniques sur les déclarations électroniques d'EI à Canada Vigilance (2014).

13. **Conseil des organisations internationales des sciences médicales**, http://www.cioms.ch/index.php/cioms-form-i

14. **Santé Canada, Formulaire de déclaration obligatoire des effets indésirables pour l'industrie,** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-obligatoire-effets-indesirables-industrie.html

15. **Santé Canada, Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPV) GUI-0102 (2013).** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/documents-orientation/lignes-directrices-pharmacovigilance-0102.html

16. **International Council on Harmonisation, MedDRA® Term Selection: Points to Consider.** https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000100_termselptc_r4_14_sep2017_0.pdf

17. **International Council on Harmonisation, MedDRA® Term Selection: Points to Consider.** http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/MedDRA/MedDRA_Documents/MedDRA_Archives__more_/MedDRA_Data_Retrieval/Release_1.4_based_on_MedDRA_version_10.1/English_Release_1.4.pdf

18. ***Loi sur les aliments et drogues*, statuts révisés du Canada, Interprétation, 1985, ch. F-27, telle qu'elle a été modifiée**. http://laws.justice.gc.ca/fra/lois/F-27/index.html

19. **Santé Canada, Ligne directrice à l'intention de l'industrie : monographies de produit (2013).** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/monographies-produit/ligne-directrice-monographies.html

20. **Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : demandes d'essais cliniques (2013).** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/promoteurs-essais-cliniques-demandes.html

21. **Santé Canada, Essais cliniques pour les produits de santé naturels (PSN) (2005).** https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/naturels-sans-ordonnance/legislation-lignes-directrices/documents-reference/essais-cliniques.html
Santé Canada, Document d'orientation : Règlement sur le sang (2014). https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/reglement-sang/ligne-directrice-reglement-sang-1.html

Annexe 3 Abréviations

AI	Accès à l'information
BGPC	Bureau de gestion des partenaires commerciaux
BPV	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CIOMS	Conseil des organisations internationales des sciences médicales
CP	Communications publiques
CPS	Communication aux professionnels de la santé
CTO	Cellules, tissus et organes
DCI	Dénomination commune internationale
DEC	Demande d'essai clinique
DEI	Numéro de déclaration d'effets indésirables
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments
DPBTG	Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques
DPSC	Direction des produits de santé commercialisés
DPSN	Direction des produits de santé naturels
DPT	Direction des produits thérapeutiques
DIN	Numéro d'identification du médicament
DIN-HM	Numéro de médicament homéopathique
EDI	Échange de données informatisées
EI	Effet indésirable
EIM	Effet indésirable d'un medicament
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
OMS	Organisation mondiale de la Santé

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MP	Monographie de produit
RAD	Règlement sur les aliments et drogues
RPSN	Règlement sur les produits de santé naturels
Les Règlements	Collectivement, le Règlement sur les aliments et drogues et le Règlement sur les produits de santé naturels
PSN	Produit de santé naturel
RSA	Rapport sommaire annuel

Annexe 4 Coordonnées des ressources

Déclaration électronique – Bureau de gestion des partenaires commerciaux (BGPC)
La méthode privilégiée pour produire les déclarations d'EI est par voie électronique. Le BGPC constitue un point de contact unique pour les partenaires commerciaux qui sont déjà inscrits auprès du programme Canada Vigilance dans le but de produire leurs déclarations d'EI par voie électronique, ainsi que pour les DAMM qui souhaitent s'inscrire. Pour le document d'orientation sur les déclarations électroniques, communiquez avec le BGPC.

Pendant les heures de bureau, le BGPC peut être atteint à:

Santé Canada
DGPSA, Bureau de gestion des partenaires commerciaux
250, avenue Lanark
Indice de l'adresse 2004D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
Courriel : tpmo_bgpc@hc-sc.gc.ca

Production des déclarations qui ne sont pas sur support électronique
Pour les DAMM qui ne sont pas encore inscrits comme partenaires commerciaux, les déclarations d'EI pour des produits de santé commercialisés visés dans le présent document doivent être envoyées à l'adresse suivante:

Santé Canada
Programme Canada Vigilance
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone: 613-957-0337
Télécopieur: 613-957-0335
Courriel: CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca **(NE PAS ENVOYER LES DÉCLARATIONS PAR COURRIEL)**

Accès à l'information
Pour les demandes concernant les copies de déclarations sur les EI, veuillez consulter le site Web de l'Accès à l'information à l'adresse:
https://www.canada.ca/fr/secretariat-conseil-tresor/sujets/acces-information-protection-renseignements-personnels.html

Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS)

Les publications du CIOMS peuvent être obtenues directement de :
Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)
Case postale 2100
CH-1211 Geneva 2
Switzerland
Téléphone: + 41 22 791 6497
Courriel: info@cioms.ch
Site Web: www.cioms.ch

International Council on Harmonisation (ICH)
Les lignes directrices de l'ICH peuvent être obtenues auprès de :
ICH Secretariat
c/o IFPMA
9, chemin des Mines
1202 Geneva
Switzerland
Téléphone: +41 22 338 3207
Courriel: admin@ich.org
Site Web: http://www.ich.org

Annexe 5 Autres programmes de déclaration des effets indésirables en dehors de la portée du présent document

Le programme Canada Vigilance et ses partenaires font la collection de déclarations d'effets indésirables afin de surveiller les risques pour la santé et la sécurité liés à la vente et à l'utilisation de nombreux produits. In order to avoid delays in reporting, it is important to direct adverse reaction reports to the appropriate program area of expertise.

Pour de plus amples renseignements sur la déclaration des effets indésirables relatifs aux produits qui ne sont pas visés par le présent document d'orientation, veuillez-vous référer au lien ci-dessous. All adverse reaction reports related to marketed health products should be sent to the Canada Vigilance national office (see Appendix 4).

Déclaration d'effet indésirable relié à un produit :
https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/salle-medias/avis-mises-garde/declaration-effets-indesirables.html

Annexe 6 Algorithme d'imputabilité de l'Organisation mondiale de la Santé

Pour obtenir plus d'information sur l'OMS et le Centre international de surveillance des médicaments (Centre de surveillance d'Uppsala), consultez le lien suivant : https://who-umc.org/

Algorithme d'évaluation de l'imputabilité d'effets indésirables soupçonnés mis au point par le Centre collaborateur de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale, Uppsala, Suède

Terme	Description	Commentaires
Certain	Un événement clinique, incluant une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai plausible à la suite de l'administration d'un médicament et qui ne peut être expliqué par une maladie concomitante ou d'autres médicaments ou produits chimiques. La réaction au retrait du médicament (cessation du traitement) doit être cliniquement plausible. L'événement doit être définitif sur le plan pharmacologique ou phénoménologique, et une méthode satisfaisante de reprise du traitement doit être employée, au besoin.	Il est reconnu que cette définition stricte fera en sorte que très peu de déclarations répondront à ces critères, mais elle a son utilité compte tenu de la valeur particulière de ces déclarations. Il est reconnu que le délai entre l'administration d'un médicament et l'apparition ainsi que l'évolution de l'événement indésirable sont importants dans l'analyse de l'imputabilité. Il en est de même pour les facteurs pouvant exercer une certaine influence, mais il faut accorder aux caractéristiques pharmacologiques et
Probable	Un événement clinique, incluant une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai raisonnable à la suite de l'administration du médicament et que l'on ne peut vraisemblablement pas imputer à une maladie concomitante ou à d'autres médicaments ou produits chimiques. La réaction au retrait du médicament (cessation du traitement) doit être cliniquement raisonnable. Il n'est pas nécessaire d'avoir de l'information sur la reprise du traitement pour que l'événement corresponde à	La définition de ce terme est moins stricte que celle du terme « certain » et elle ne nécessite pas une connaissance a priori des caractéristiques du médicament ou du phénomène clinique de l'effet indésirable. Comme il est mentionné dans la définition, on n'a besoin d'aucune information sur la reprise du traitement, mais il ne doit pas y avoir de facteur pouvant exercer une influence, que ce soit l'administration d'un autre médicament
Possible	Un événement clinique, incluant une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient dans un délai raisonnable à la suite de l'administration du médicament, mais qui pourrait aussi être expliqué par une maladie concomitante ou un autre médicament ou produit chimique. L'information sur le retrait du médicament peut être absente ou	Il s'agit de la définition qu'il faut employer lorsque l'imputabilité du médicament n'est qu'une des causes possibles de l'événement clinique décrit.
Improbable	Un événement clinique, incluant une anomalie dans un examen de laboratoire, qui survient, après l'administration du médicament, dans un délai qui rend le lien causal improbable. D'autres médicaments, produits chimiques ou maladies sous-jacentes peuvent constituer des	Cette définition est censée être employée lorsque l'exclusion de l'imputabilité du médicament à la suite d'un événement clinique semble des plus plausibles.

Conditionnel/ non classé	Un événement clinique, incluant une anomalie dans un examen de laboratoire, déclaré comme étant un effet indésirable et sur lequel il est essentiel d'avoir plus d'information pour pouvoir effectuer une bonne évaluation ou pour lequel	
Non évaluable/ non classable	Une déclaration laissant supposer un effet indésirable sur lequel on ne peut se prononcer parce qu'on dispose de renseignements insuffisants ou contradictoires, qu'il est impossible de compléter ou de vérifier.	

Annexe 7 Résumé des exigences en matière de déclaration rapide des effets indésirables à la Direction des produits de santé commercialisés après la mise en marché

Résumé des exigences en matière de déclaration rapide des effets indésirables à la DPSC après la mise en marché

Type d'effets	EI de médicament et de produits de santé naturels à déclarer à la DPSC dans les 15 jours civils suivants
Déclarations canadiennes	
Non sollicitées	
Effets graves imprévus	OUI
Effets graves prévisibles	OUI
Effets non graves imprévus	NON
Effets non graves prévisibles	NON
Sollicitées (p. ex. études*)	
Effets graves imprévus	OUI
Effets graves prévisibles	OUI
Effets non graves imprévus	NON
Effets non graves prévisibles	NON
Déclarations étrangères	
Non sollicitées	
Effets graves imprévus	OUI
Effets graves prévisibles	NON
Effets non graves imprévus	NON
Effets non graves prévisibles	NON
Sollicitées (p. ex. études*)	
Effets graves imprévus	OUI
Effets graves prévisibles	NON
Effets non graves imprévus	NON
Effets non graves prévisibles	NON

*Études non visées par les demandes d'essai clinique (DEC)